

多发性骨髓瘤骨髓微环境与免疫治疗的交互作用：机制、挑战与前景

张慧敏¹, 赛音其木格²

¹内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

²鄂尔多斯市中心医院血液内科, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

现阶段多发性骨髓瘤仍是一种无法治愈的疾病。近年来, 以CD38单克隆抗体为代表的免疫治疗药物在临床中的应用显著延长了MM患者的生存时间。同时嵌合抗原受体(CAR-T细胞)和双特异性抗体(BsAbs)等新型免疫治疗手段的不断发展, 正在逐步改变MM的治疗格局。然而免疫治疗在MM中的应用仍面临诸多挑战, 例如肿瘤细胞的高度异质性、骨髓微环境的免疫抑制以及代谢相关障碍等问题。未来的研究和治疗策略需要进一步优化, 通过联合靶向骨髓微环境和免疫调节, 提升免疫治疗的疗效和安全性, 从而为骨髓瘤患者争取更好的预后。

关键词

多发性骨髓瘤, 骨髓微环境, 免疫治疗

The Interaction between the Bone Marrow Microenvironment and Immunotherapy in Multiple Myeloma: Mechanisms, Challenges, and Prospects

Huimin Zhang¹, Saiyinqimuge²

¹Ordos Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

²Department of Hematology, Ordos Central Hospital, Ordos Inner Mongolia

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

文章引用: 张慧敏, 赛音其木格. 多发性骨髓瘤骨髓微环境与免疫治疗的交互作用: 机制、挑战与前景[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1122-1130. DOI: 10.12677/acm.2025.1541037

Abstract

Multiple myeloma (MM) remains an incurable disease. In recent years, the clinical application of immune therapies, particularly CD38 monoclonal antibodies, has significantly extended the survival of MM patients. Additionally, the emergence of innovative immunotherapies, such as chimeric antigen receptor (CAR-T) cells and bispecific antibodies (BsAbs), is reshaping the treatment paradigm of MM. However, significant challenges persist in the application of immunotherapy for MM, including tumor heterogeneity, the immunosuppressive bone marrow microenvironment, and metabolic dysregulation. Moving forward, optimizing treatment strategies that integrate targeting of the bone marrow microenvironment with immune modulation may further enhance the efficacy and safety of immunotherapies, ultimately improving outcomes for MM patients.

Keywords

Multiple Myeloma, Bone Marrow Microenvironment, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种第二常见的血液系统恶性肿瘤,是浆细胞恶性肿瘤,通常以单克隆免疫球蛋白的存在为特征。随着人口老龄化和诊断技术的进步,近年来 MM 全球发病率呈上升趋势,MM 的发病主要与年龄、遗传、环境因素(自身免疫疾病、炎症状态、某些化学物质的暴露以及 HIV 等)有关[1] [2]。MM 的治疗近些年取得了显著进展,靶向药物、蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂的联合应用显著延长了患者的无进展生存期。

要探索 MM 的发病机制,我们不得不聚焦于骨髓微环境(Bone Marrow Microenvironment, BMM)这个关键角色。BMM 通过异常的细胞间信号传递以及细胞因子分泌,促进恶性浆细胞的增殖、存活和免疫逃逸[3]。这个过程中基质细胞、成骨细胞、免疫细胞等多种细胞以及细胞因子相互作用,对 MM 的发生发展产生显著影响。还有研究发现 BMM 的改变与药物抗药性也存在密切联系[4],因此出现了靶向治疗的新角度,而免疫治疗这种突破性疗法展现出通过加强自身免疫系统的功效来识别并清除肿瘤细胞的独特机制,某种程度上体现了医疗创新的重大意义,该疗法的成功也为疾病控制提供了新的方向。其内容涵盖 CAR-T 细胞治疗、双特异性抗体、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗以及天然杀伤(NK)细胞疗法等[5]。尽管如此,MM 仍不可治愈,复发后治疗难度陡增,这就需要对治疗方法予以持续调整和完善,优化治疗策略。本文旨在探讨 BMM 与免疫治疗的交互作用,分析其对疗效和耐药性的影响,并提出未来研究方向,进一步推动 MM 治疗策略的革新。

2. BMM 的组成及对 MM 细胞的影响

2.1. 细胞成分

细胞成分包括骨髓基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、破骨细胞、成骨细胞、免疫细胞等,这些细胞会分泌细胞因子、生长因子和趋化因子,在与 MM 细胞相互作用中促进 MM 细胞的增殖、存活和耐药。

Moritz Binder 等学者以及 Jacqueline Schütt 等研究人员发现骨髓基质细胞(Bone Marrow Stromal Cells, BMSCs)同 MM 细胞发生相互作用时, 广泛的染色体重塑现象就会出现, 同时还使细胞因子信号传导和细胞迁移相关基因显著上调, 借此给予生长和生存信号以供支持, 这样一来治疗耐药性便得以产生, 并有可能对髓外疾病也有一定的推动作用, 这表明 MM 细胞可能已进化出“离巢生存”的惊人适应性——即便脱离骨髓微环境的滋养, 它们仍能通过自分泌信号网络构建起生存自给系统[6] [7]。骨髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs)作为骨髓基质里的重要组成部分, 是由不成熟的髓系细胞组成的异质性群体, 在癌的发展过程中呈现不断累积的趋势, 其突出的特点体现在凭借其免疫抑制能力来调控免疫系统, 从而推动癌的发展[8]。MDSCs 可分泌 IL-10、TGF- β 和 VEGF 等细胞因子与生长因子, 促进肿瘤内的微血管发育以达到免疫逃逸。MDSCs 还可通过表达免疫抑制基因(如 ARG1、NOS2)和分泌活性氧(ROS)来抑制 T 细胞功能[9] [10]。

2.2. 细胞外基质

细胞外基质(ECM)包括胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白等, 是 BMM 的重要组成部分, 它一方面为骨髓中的各种细胞搭建出骨架和附着点, 另一方面还与 MM 细胞相互作用, 改变自身成分和功能, 进而对 MM 细胞存活率, 增殖速率及其分化状况产生影响, 并且和耐药性的产生密切相关[11]。Matthew Ho 等通过分析不同疾病阶段的骨髓活检样本后发现, 在 MM 的不同阶段, ECM 中的某些关键蛋白会发生变化。在 MM 患者中, 像免疫球蛋白、IV 型胶原和 TIMP3 这样的 ECM 相关蛋白会明显减少, 而 APP、ENPP1 和 MZB1 等蛋白则会增加, 这些变化与骨髓结构的破坏和免疫功能的下降有关[12]。不过这种关联并非简单的“有 A 就有 B”, 而是像精密的多米诺骨牌阵列——需要特定触发机制启动, 再经过层层信号传递的连锁反应, 最终才能显现出生物学效应。

2.3. 缺氧微环境

缺氧与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 当 MM 细胞位于处于血流缓慢的内皮龛中时, 通常会面临缺氧环境。徐银银等研究人员将 MM 细胞系(诸如 MM.1S 以及 LP-1 细胞)置于缺氧舱中培养, 以此来模拟骨髓微环境中那种缺氧的情况, 采用 RNA 测序技术去分析基因表达谱以筛选出那些在缺氧状态下差异表达的基因, 观察到通过激活 p38-CREB 信号轴可以激活 DKK1 的转录, 显著增加 DKK1 的表达, DKK1 在缺氧微环境中为 MM 细胞提供了多方面的支持, 帮助其适应不利的生存条件, 进而慢慢适应缺氧状态成为 MM 细胞能力的一部分。并且在这一过程中缺氧还可通过激活缺氧诱导因子(HIF-1 α), 这种蛋白质就像一个开关, 可以开启多种基因的表达, 其中就包括多发性骨髓瘤 SET 结构域(Multiple Myeloma SET Domain, MMSET), 它是一种组蛋白甲基转移酶, 能够稳定 HIF-1 α 蛋白, 形成正反馈调节环路, HIF-1 α 能够诱导如血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)等多种靶基因的转录, 这些因子可促进 MM 细胞的增殖与存活, 有助于骨髓瘤细胞在不利的微环境中维持其生长和存活优势[13]。

3. 免疫治疗在 MM 中的应用及机制

3.1. 单克隆抗体

在 MM 治疗领域, 单克隆抗体(Monoclonal Antibodies, mAbs)是关键药物, 自 2015 年 Daratumumab (靶向 CD38)获批上市后, 它迅速改变了 MM 的治疗格局。这类药物如同生物导弹, 专门锁定特定分子靶点进行精准打击, 其作用机制主要涵盖三个方面: 一是能够精准地直接靶向识别肿瘤细胞表面的抗原; 二是具备激活免疫系统的效能; 三是可以借助抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC)以及补体依赖的细胞毒性(CDC)这两种途径实现有效地杀伤肿瘤细胞[14]。单克隆抗体在 MM 中的应用主要包括单药治疗

和联合治疗两大类型, 针对 CD38 分子的单克隆抗体 Daratumumab 是 MM 治疗的突破性药物, 复发难治性患者(RRMM)即使仅用单药即可实现高缓解率; 而在初治患者中, 若结合免疫调节剂(如来那度胺)更显著地提升了完全缓解率和无进展生存。一项由 Bhutani M 等发起的单臂两阶段 II 期临床研究, 纳入符合 IMWG 2014 标准的初诊多发性骨髓瘤(NDMM)成人患者共 39 例, 接受 8 个周期的 Dara-KRd 诱导治疗, 其中 Daratumumab 按标准剂量皮下给药, 诱导治疗后 21 例(54%)达到 $\geq$ CR (完全缓解), 包括 16 例 sCR (严格 CR) [15]。这说明 Dara-KRd 诱导治疗在 NDMM 中可实现较高的 CR 率, mAbs 靶向的精准性与免疫激活的高效性, 为患者带来了前所未有的治疗效果。然而这仅仅是故事的开端, 未来, 随着对骨髓瘤生物学特性理解逐步加深, 以及抗体工程技术的不断进步, mAbs 治疗有望更加精准、高效。

3.2. 双特异性抗体

双特异性抗体(Bispecific Antibodies, BsAbs)是一类新型免疫靶向药物, 它犹如精密的“分子桥梁”, 通过独特的双靶点设计同时抓取 T 细胞表面的 CD3 标记和 MM 细胞的 B 细胞成熟抗原(BCMA) (注: BCMA 在恶性浆细胞中高表达, CD3 为 T 细胞活化关键受体), 这种“牵线搭桥”的作用机制, 使 T 细胞能精准定位并歼灭 MM 细胞[16] [17]。现多个 BsAb 已在 MM 的临床试验中显示出良好的疗效和安全性, 目前最引人注目的当属靶向 G 蛋白偶联受体家族 C 成员 5D (GPRC5D)/CD3 的 talquetamab 与 BCMA/CD3 的 teclistamab 组合疗法。在针对 94 例三重耐药复发患者的临床试验中, 采用优化剂量方案的患者缓解率高达 80%, 其中合并髓外病变(即肿瘤突破骨髓浸润)的棘手病例也达到 61%缓解率。更令人振奋的是, 获得缓解的患者中有 86%在 18 个月内保持病情稳定, 这对既往中位生存不足 1 年的难治性群体而言, 无疑是重大突破[18]。BsAbs 的出现, 无疑为 MM 的治疗开辟了新的道路, 让免疫治疗在血液肿瘤领域大放异彩。随着研究机制的深入和联合疗法的迭代创新, 我们正见证着从延长生存期到追求功能性治愈的治疗范式革命——那些曾经让医患束手无策的三重耐药病例, 如今在临床数据中闪烁着值得期待的生命之光。

3.3. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)

在癌症治疗的革命性突破中, CAR-T 疗法犹如为免疫系统装上了“智能导航”, 通过基因编辑技术, 医生能将患者自身的 T 细胞改造成携带特殊识别密码(CAR 受体)的肿瘤追踪者, 这些改造后的细胞尤其擅长捕捉 MM 细胞表面的 BCMA 标志物——这种靶点恰似癌细胞的“身份证”, 它在正常组织中几乎绝迹, 因此成为精准打击的理想坐标。当这些携带“分子雷达”的 T 细胞锁定目标并结合后, 既直接杀伤肿瘤细胞, 又释放 IL-2、IFN- γ 等细胞因子, 这些因子能够增强免疫反应, 促使其他免疫细胞也参与到对肿瘤细胞的杀伤中来[19]。更令人称奇的是 CAR-T 细胞在体内具有记忆细胞的特性, 当肿瘤复发时, 它们能够迅速被重新激活, 为机体提供长期的免疫监视, 有效防止肿瘤的再次肆虐[20] [21]。徐州医科大学的最新临床试验数据印证了这种疗法的突破性: 21 位多次治疗失败的危重患者, 在接受双靶点 CAR-T 治疗后, 超过八成获得深度缓解, 其中 62%实现癌细胞清零[22]。CAR-T 疗法在 MM 治疗中展现出革命性的潜力, 但真正的曙光尚未普照, 如何延长这些“生物导弹”的作用时效, 如何化解细胞因子风暴等副作用, 特别是克服狡猾的肿瘤细胞通过抗原逃逸产生的耐药性——这些难题如同等待攻克免疫治疗“珠峰”。

4. BMM 与免疫治疗的交互作用机制

4.1. BMM 对免疫治疗的抑制作用

4.1.1. 单克隆抗体治疗中的障碍

CD38 作为跨膜糖蛋白在多种血液系统恶性肿瘤中广泛表达, 其中 MM 细胞表面呈现特异性高表达

特征。研究表明, 超过 95% 的 MM 患者肿瘤细胞持续高表达 CD38 分子, 且其表达水平在疾病进展过程中保持稳定[23], 这一情况让 CD38 成为 MM 靶向治疗极具潜力的靶点之一, 相关单克隆抗体疗法(如 Daratumumab)通过多重作用机制实现对肿瘤细胞的精准打击, 现已成为临床治疗的重要支柱。但当 CD38 靶向疗法以其免疫重编程能力重塑治疗格局之际, 肿瘤细胞已经在通过动态适应性反应形成多重耐药屏障, 主要涉及以下机制: 1) 抗原层面的动态逃逸: MM 细胞通过“膜抗原内化-再分布”的分子伪装机制降低 CD38 表面密度。当 Daratumumab 与 CD38 结合形成 CD38-DARA 免疫复合物, 会触发 Fc γ 受体介导的胞吞作用(trogocytosis), 导致肿瘤细胞将 CD38-抗体复合物转移至单核/粒细胞, 形成“抗原剥离”现象, 此过程类似“细胞膜碎片转移”, 导致肿瘤细胞表面 CD38 密度显著降低。此外, 表观遗传调控如 DNA 甲基化导致 CD38 启动子沉默, 以及体细胞突变引发的 CD38 剪切变异体表达, 共同构成抗原逃逸的分子基础[24]。2) 效应机制的协同失灵: CD38 单抗依赖三重效应机制——细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖的细胞毒性(CDC)、抗体依赖的吞噬作用(ADP), 机制杀死 MM 细胞, 但耐药过程中呈现“连锁失效”特征: ADCC 障碍: 骨髓微环境中 TGF- β 水平升高抑制 NK 细胞活性, 同时基质细胞诱导的 survivin 过表达使肿瘤细胞获得“抗凋亡护盾”; CDC 失效: 部分 MM 细胞上调 CD55(衰变加速因子)和 CD59(膜反应性溶破抑制物)等补体调节蛋白, 形成补体防御屏障; ADCP 耗竭: 持续性吞噬作用通过诱导巨噬细胞代谢耗竭和溶酶体超载, 导致其吞噬能力呈现阶段性瘫痪状态, 此现象被定义为“免疫吞噬疲劳”。3) 微环境的生态重塑: 骨髓基质细胞通过 IL-6/JAK2/STAT3 信号轴激活肿瘤细胞增殖程序, 其分泌的 VEGF 则促进新生血管形成, 构建“营养输送通道”。HIF-1 α 在低氧微环境中激活, 驱动 MM 细胞代谢重编程为糖酵解模式, 形成“代谢屏障”。更关键的是, MDSCs、Treg 等免疫抑制细胞浸润增加, 打造出抑制性免疫微环境, CD38 单克隆抗体的免疫效应在骨髓微环境中被多重抑制因子构成的生物屏障所中和, 呈现微环境介导的靶向失活现象, 使 CD38 单抗如同“陷入泥潭的精准导弹”[25][26]。

4.1.2. 双特异性抗体的局限

双特异性抗体(bsAbs)的疗效受到肿瘤细胞抗原动态逃逸机制的显著影响, 其核心路径包括表观遗传调控介导的抗原沉默和抗原内化-再分布的协同作用。研究表明, BCMA 作为 MM 治疗的关键靶点, 其表达受 DNA 甲基化严格调控——复发/难治性患者中 BCMA 启动子区 CpG 岛超甲基化(甲基化水平 > 70%)发生率高达 38%, 导致转录沉默和表面抗原缺失。这种抗原表达的不均匀性使肿瘤细胞能够逃避针对 BCMA 的 bsAbs 的识别和攻击, 从而产生耐药性, 导致治疗效果下降[27]。表观沉默与内化降解的双重路径共同导致肿瘤细胞抗原景观的动态重构, 为 bsAbs 耐药提供了分子基础。肿瘤微环境(TME)中免疫抑制细胞与细胞因子的协同作用是限制 bsAbs 疗效的核心屏障。特别是 Tregs 通过分泌抑制性细胞因子 TGF- β 和 IL-10 直接抑制效应 T 细胞的活化, 同时通过高亲和力 IL-2 受体(CD25)竞争性摄取 IL-2, 使效应 T 细胞微环境中 IL-2 浓度降至 <1 pg/mL (阈值水平以下), 进一步削弱 bsAbs 的治疗效果[28]。肿瘤细胞通过动态重编程生存信号网络来抵抗 bsAbs 的细胞毒性作用, 其核心机制涉及抗凋亡通路的结构激活与促凋亡信号的协同抑制。这些免疫抑制因素与抗原表达异质性共同作用, 降低了 bsAbs 的疗效, 并促进了肿瘤细胞的免疫逃逸。针对 MM 细胞通过信号通路重编程产生的耐药性, 系统性解析其分子机制并开发创新性干预策略, 是提升 bsAbs 治疗持久性和临床获益的核心方向。

4.1.3. CAR-T 细胞疗法中的挑战

肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞和代谢微环境因素是限制 CAR-T 细胞疗效的关键屏障。研究表明调节性 T 细胞(Tregs)通过分泌 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子, 并通过竞争性消耗 IL-2 限制其扩增能力, 直接抑制 CAR-T 细胞的细胞毒性功能, 从而削弱 CAR-T 细胞的治疗效果[29]。在代谢层面, TME 的缺氧环境迫使 CAR-T 细胞从氧化磷酸化向糖酵解转化, 导致线粒体功能受损和持久性丧失; 而乳酸堆积不

仅抑制 TCR 信号传导, 还通过激活 G 蛋白偶联受体 GPR81 促进 Tregs 浸润, 形成免疫抑制 - 代谢紊乱的正反馈环路[30]。这些发现系统揭示了 TME 的多层次免疫逃逸机制, 为优化 CAR-T 疗法提供了理论依据和转化路径。

4.2. 免疫治疗对 BMM 的重塑

4.2.1. 逆转 BMM 免疫抑制状态

CAR-T 细胞疗法在 MM 中的疗效不仅源于其对肿瘤细胞的直接杀伤作用, 更在于其系统性重塑免疫抑制性 BMM 的能力, 包括免疫细胞组成的动态重构和细胞因子与趋化因子网络的重编程。有研究发现免疫治疗可逆转冒烟型骨髓瘤(SMM)的 T 细胞耗竭状态(PD-1⁺CD8⁺T 细胞减少 40%); 联合 PD-1 抑制剂可进一步提升 CAR-T 细胞扩增效率(峰值扩增量增加 1.8 倍) [31]。CAR-T 细胞还可分泌 IFN- γ 和 IL-12, 抑制 TGF- β 通路, 阻断免疫抑制信号[32]。

4.2.2. 靶向 BMM 代谢改善疗效

肿瘤微环境存在显著代谢异常, 如乳酸堆积、氧化应激及低氧状态, 这些因素通过抑制免疫细胞功能削弱免疫治疗响应[33]。针对这些代谢通路的靶向干预可重塑 BMM, 显著提升免疫治疗的疗效已经成为免疫治疗疗效的研究热点。Barbato A 等人发现 MM 患者血清中的乳酸浓度升高, 用乳酸处理恶性浆细胞(PC)后观察到氧化磷酸化相关基因、mROS 和耗氧率增加, 乳酸的增加显著降低了细胞增殖, 并降低了对蛋白酶体抑制剂(Pis)的敏感性[34]。所以靶向肿瘤微环境中的乳酸运输可抑制 PC 的代谢重编程、乳酸依赖性免疫逃避, 从而提高治疗效果。CAR-T 细胞通过还可降解胞外基质改善缺氧并降低乳酸堆积, 从而逆转 T 细胞耗竭标志物[30]。此外选择抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸(NAC), 来减轻氧化应激状态, 使细胞得到保护, 这一研究方向正蓬勃发展, 受到广泛关注, 但目前暂无直接涉及 CAR-T 细胞的研究。低氧激活低氧诱导因子(HIF-1 α 和 HIF-2 α), 激活增强 PD-L1 表达、诱导代谢重编程、促进髓源性抑制细胞(MDSCs)扩增等机制削弱 CAR-T 的抗肿瘤效应[35]。因此开发针对低氧诱导因子的抑制剂, 联合使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂, 阻断低氧诱导因子上调的 PD-1/PD-L1 通路、通过基因编辑技术使 CAR-T 细胞表达低氧诱导因子的抑制因子, 增强其在低氧环境中的抗肿瘤能力等方法, 可以有效应对低氧激活 HIF-1 α 导致的免疫抑制现象, 增强免疫治疗的抗肿瘤效果。

4.2.3. 联合疗法的潜在应用

CAR-T 细胞与免疫检查点抑制剂的联合应用的治疗策略可以通过解除 T 细胞的失活状态, 增强其抗肿瘤活性, 特别是在对抗实体瘤时。Jacobson 等研究发现 Axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel)与 atezolizumab (Atezo)联合治疗难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL), 在疗效方面, 联合治疗方案在患者中显示出较好的客观缓解率(ORR)和完全缓解率(CR), 并且在一定程度上延长了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [36]。Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)是一种靶向 BCMA 的 CAR T 疗法, 用于治疗 RRMM 患者, Surbhi Sidana 等人观察到标准治疗 Cilta-cel 在 RRMM 中具有良好的疗效[37], 提示 BCMA 与 CAR-T 的联合治疗可为 RRMM 患者带来新希望。有研究表明 PD-1 抑制剂联合用药可以诱导接受 CART-BCMA 治疗后进展的 MM 患者体内 CAR-T 细胞的重新扩增, 并产生抗 MM 反应[38]。然而, 目前针对 MM 的 CAR-T 联合免疫检查点抑制剂的临床试验数量相对较少, 且多处于早期阶段, 尚未有足够的数据来充分评估其疗效和安全性。未来需要更多的研究和临床试验来深入探索这种联合治疗策略在 MM 中的应用价值, 以期为患者提供更有效的治疗选择。

5. 当前挑战与未来展望

多发性骨髓瘤是一种复杂且异质性极高的血液系统恶性肿瘤, 其治疗在过去取得了显著进展, 但 MM

仍然是一种不可治愈的疾病, 患者最终不可避免地面临复发和耐药的挑战。MM 的高度异质性和克隆进化特性是治疗失败和疾病复发的核心原因之一。MM 细胞在分子、遗传和表型上存在显著差异, 不同克隆亚群对治疗的敏感性各异。治疗过程中, 耐药克隆亚群被选择性扩增, 成为复发的主导克隆[1]。在精准医学领域, 借助单细胞测序和基因组学技术来解析肿瘤的异质性, 并结合生物标志物(如 PD-1 表达水平)来预测治疗反应, 从而可为患者量身定制个性化的治疗方案。微小残留病灶(MRD)细胞通常处于静息状态难以被常规治疗清除, 它的存在进一步增加了复发风险[39]。骨髓微环境的免疫抑制作用, 包括免疫抑制细胞分泌免疫抑制性细胞因子削弱效应性 T 细胞和 NK 细胞的功能、代谢异常、骨髓 ECM 重塑为 MM 细胞形成保护屏障等机制促进 MM 细胞的生长、存活和免疫逃逸。新技术的发展如同一场高速列车的竞赛, 每一项创新都是列车上的一个加速器, 推动着医学不断向前。在这场竞赛中, 免疫治疗无疑是其中最引人注目的列车之一, 它以独特的机制和显著的疗效, 为多发性骨髓瘤患者带来了新的希望。然而就像列车在高速行驶中需要面对轨道的崎岖、信号的干扰一样, 免疫治疗也面临着疗效的局限性、细胞毒性的副作用以及高昂的费用等问题。但正如列车不断改进技术、优化设计以克服前行中的障碍, 免疫治疗也在不断进步。科学家们正在努力寻找更精准的靶点、更有效的联合治疗方案, 以及更经济的治疗模式, 以期让免疫治疗这列高速列车能够更平稳、更快速地驶向胜利的终点, 为更多患者带来健康和希望。

参考文献

- [1] Alexander, D.D., Mink, P.J., Adami, H., Cole, P., Mandel, J.S., Oken, M.M., et al. (2007) Multiple Myeloma: A Review of the Epidemiologic Literature. *International Journal of Cancer*, **120**, 40-61. <https://doi.org/10.1002/ijc.22718>
- [2] Malard, F., Neri, P., Bahlis, N.J., Terpos, E., Moukalled, N., Hungria, V.T.M., et al. (2024) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00529-7>
- [3] Giannakoulas, N., Ntanasios-Stathopoulos, I. and Terpos, E. (2021) The Role of Marrow Microenvironment in the Growth and Development of Malignant Plasma Cells in Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4462. <https://doi.org/10.3390/ijms22094462>
- [4] Fairfield, H., Falank, C., Avery, L. and Reagan, M.R. (2016) Multiple Myeloma in the Marrow: Pathogenesis and Treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1364**, 32-51. <https://doi.org/10.1111/nyas.13038>
- [5] Minnie, S.A. and Hill, G.R. (2020) Immunotherapy of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1565-1575. <https://doi.org/10.1172/jci129205>
- [6] Binder, M., Szalat, R.E., Talluri, S., Fulciniti, M., Avet-Loiseau, H., Parmigiani, G., et al. (2024) Bone Marrow Stromal Cells Induce Chromatin Remodeling in Multiple Myeloma Cells Leading to Transcriptional Changes. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4139. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47793-5>
- [7] Schütt, J., Nägler, T., Schenk, T. and Brioli, A. (2021) Investigating the Interplay between Myeloma Cells and Bone Marrow Stromal Cells in the Development of Drug Resistance: Dissecting the Role of Epigenetic Modifications. *Cancers*, **13**, Article 4069. <https://doi.org/10.3390/cancers13164069>
- [8] Gunes, E.G., Rosen, S.T. and Querfeld, C. (2020) The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Hematologic Malignancies. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 518-526. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000662>
- [9] Hezaveh, K., Shinde, R.S., Klötgen, A., Halaby, M.J., Lamorte, S., Ciudad, M.T., et al. (2022) Tryptophan-Derived Microbial Metabolites Activate the Aryl Hydrocarbon Receptor in Tumor-Associated Macrophages to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Immunity*, **55**, 324-340.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.006>
- [10] Su, Y., Banerjee, S., White, S.V. and Kortylewski, M. (2018) STAT3 in Tumor-Associated Myeloid Cells: Multitasking to Disrupt Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1803. <https://doi.org/10.3390/ijms19061803>
- [11] Glavey, S.V., Naba, A., Manier, S., Clauser, K., Tahri, S., Park, J., et al. (2017) Proteomic Characterization of Human Multiple Myeloma Bone Marrow Extracellular Matrix. *Leukemia*, **31**, 2426-2434. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.102>
- [12] Ho, M., Dasari, S., Visram, A., Drake, M.T., Charlesworth, M.C., Johnson, K.L., et al. (2023) An Atlas of the Bone Marrow Bone Proteome in Patients with Dysproteinemias. *Blood Cancer Journal*, **13**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00840-8>
- [13] Xu, Y., Guo, J., Liu, J., Xie, Y., Li, X., Jiang, H., et al. (2021) Hypoxia-Induced CREB Cooperates MMSET to Modify

- Chromatin and Promote DKK1 Expression in Multiple Myeloma. *Oncogene*, **40**, 1231-1241. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01590-8>
- [14] Parrondo, R.D., Ailawadhi, S. and Cerchione, C. (2024) Bispecific Antibodies for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updates and Future Perspectives. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1394048. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1394048>
 - [15] Bhutani, M., Robinson, M., Foureau, D., Atrash, S., Paul, B., Guo, F., *et al.* (2025) MRD-Driven Phase 2 Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood Advances*, **9**, 507-519. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014417>
 - [16] Brinkmann, U. and Kontermann, R.E. (2021) Bispecific Antibodies. *Science*, **372**, 916-917. <https://doi.org/10.1126/science.abg1209>
 - [17] Devasia, A.J., Chari, A. and Lancman, G. (2024) Bispecific Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal*, **14**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01139-y>
 - [18] Cohen, Y.C., Magen, H., Gatt, M., Sebag, M., Kim, K., Min, C., *et al.* (2025) Talquetamab plus Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **392**, 138-149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2406536>
 - [19] Wang, Z., Chen, C., Wang, L., Jia, Y. and Qin, Y. (2022) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1050522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1050522>
 - [20] Sheykhasan, M., Ahmadih-Yazdi, A., Vicidomini, R., Poondla, N., Tanzadehpanah, H., Dirbaziyan, A., *et al.* (2024) CAR T Therapies in Multiple Myeloma: Unleashing the Future. *Cancer Gene Therapy*, **31**, 667-686. <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00750-2>
 - [21] Swan, D., Madduri, D. and Hocking, J. (2024) CAR-T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Current Status and Future Challenges. *Blood Cancer Journal*, **14**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01191-8>
 - [22] Zhou, D., Sun, Q., Xia, J., Gu, W., Qian, J., Zhuang, W., *et al.* (2024) Anti-BCMA/GPRC5D Bispecific CAR T Cells in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Single-Arm, Single-Centre, Phase 1 Trial. *The Lancet Haematology*, **11**, e751-e760. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(24\)00176-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00176-5)
 - [23] Malavasi, F., Deaglio, S., Funaro, A., Ferrero, E., Horenstein, A.L., Ortolan, E., *et al.* (2008) Evolution and Function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 Gene Family in Physiology and Pathology. *Physiological Reviews*, **88**, 841-886. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2007>
 - [24] Horenstein, A.L., Faini, A.C., Morandi, F., Ortolan, E., Storti, P., Giuliani, N., *et al.* (2025) Monoclonal Anti-CD38 Therapy in Human Myeloma: Retrospects and Prospects. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1519300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1519300>
 - [25] Franssen, L.E., Stege, C.A.M., Zweegman, S., van de Donk, N.W.C.J. and Nijhof, I.S. (2020) Resistance Mechanisms Towards CD38-Directed Antibody Therapy in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1195. <https://doi.org/10.3390/jcm9041195>
 - [26] Iversen, K.F. (2024) Mechanisms of Resistance to Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **135**, 401-408. <https://doi.org/10.1111/bcpt.14054>
 - [27] Firestone, R.S., Socci, N.D., Shekarkhand, T., Zhu, M., Qin, W.G., Hultcrantz, M., *et al.* (2024) Antigen Escape as a Shared Mechanism of Resistance to BCMA-Directed Therapies in Multiple Myeloma. *Blood*, **144**, 402-407. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023557>
 - [28] Tsyklauri, O., Chadimova, T., Niederlova, V., Kovarova, J., Michalik, J., Malatova, I., *et al.* (2023) Regulatory T Cells Suppress the Formation of Potent KLRK1 and IL-7R Expressing Effector CD8 T Cells by Limiting Il-2. *eLife*, **12**, e79342. <https://doi.org/10.7554/elife.79342>
 - [29] Kawano, Y. (2021) The Role of Regulatory T Cells in Multiple Myeloma Progression. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, **62**, 299-304.
 - [30] Xia, X., Yang, Z., Lu, Q., Liu, Z., Wang, L., Du, J., *et al.* (2024) Reshaping the Tumor Immune Microenvironment to Improve CAR-T Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 175. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02079-8>
 - [31] Sklavenitis-Pistofidis, R., Aranha, M.P., Redd, R.A., *et al.* (2022) Immune Biomarkers of Response to Immunotherapy in Patients with High-Risk Smoldering Myeloma. *Cancer Cell*, **40**, 1358-1373. e8.
 - [32] Wang, X., Walter, M., Urak, R., Weng, L., Huynh, C., Lim, L., *et al.* (2018) Lenalidomide Enhances the Function of CS1 Chimeric Antigen Receptor-Redirected T Cells against Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 106-119. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0344>
 - [33] Leone, R.D. and Powell, J.D. (2020) Metabolism of Immune Cells in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 516-531. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0273-y>

-
- [34] Barbato, A., Giallongo, C., Giallongo, S., Romano, A., Scandura, G., Concetta, S., *et al.* (2023) Lactate Trafficking Inhibition Restores Sensitivity to Proteasome Inhibitors and Orchestrates Immuno-Microenvironment in Multiple Myeloma. *Cell Proliferation*, **56**, e13388. <https://doi.org/10.1111/cpr.13388>
 - [35] Hu, M., Li, Y., Lu, Y., Wang, M., Li, Y., Wang, C., *et al.* (2021) The Regulation of Immune Checkpoints by the Hypoxic Tumor Microenvironment. *PeerJ*, **9**, e11306. <https://doi.org/10.7717/peerj.11306>
 - [36] Jacobson, C.A., Westin, J.R., Miklos, D.B., Herrera, A.F., Lee, J., Seng, J., *et al.* (2020) Abstract CT055: Phase 1/2 Primary Analysis of ZUMA-6: Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Combination with Atezolizumab (Atezo) for the Treatment of Patients (Pts) with Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Cancer Research*, **80**, CT055. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2020-ct055>
 - [37] Sidana, S., Patel, K.K., Peres, L.C., Bansal, R., Kocoglu, M.H., Shune, L., *et al.* (2025) Safety and Efficacy of Standard-of-Care Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, **145**, 85-97. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025945>
 - [38] Bernabei, L., Garfall, A.L., Melenhorst, J.J., Lacey, S.F., Stadtmauer, E.A., Vogl, D.T., *et al.* (2018) PD-1 Inhibitor Combinations as Salvage Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) Patients Progressing after BCMA-Directed CAR T Cells. *Blood*, **132**, 1973-1973. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119514>
 - [39] Munshi, N.C. and Anderson, K.C. (2013) Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 2523-2526. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.2124>